

ENDOCRINOLOGIA E MALATTIE DEL METABOLISMO

Dott. Alfonso Bellia

Dipartimento di Medicina Interna
Università di Roma "Tor Vergata"

MALATTIE METABOLICHE DEL TESSUTO OSSEO

Tessuto Osseo

- Forma specializzata di connettivo caratterizzata dalla mineralizzazione della matrice extracellulare che conferisce al tessuto una notevole resistenza e durezza
- E' soggetto a rimodellamento e rinnovamento per l'intera durata della vita

Funzioni dell'Osso

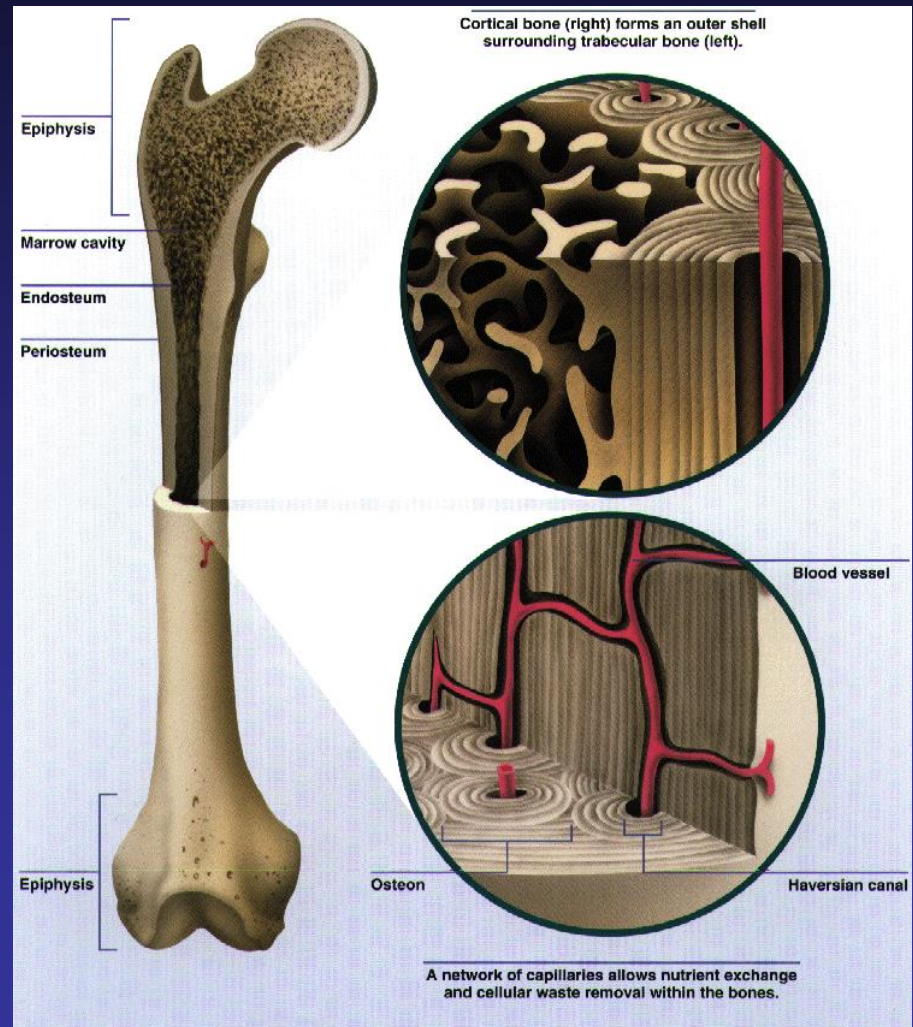
- Impalcatura interna del corpo
- Protezione di strutture organiche
- Inserzione di muscoli e tendini
- Attivita' emopoietica midollare
- Principale sede di deposito del calcio

Componenti del Tessuto Osseo

- Cellule specializzate
 - Osteoblasti
 - Osteociti
 - Osteoclasti
- Matrice extracellulare (90% collagene)
- Sostanza minerale
 - Cristalli di idrossiapatite $[\text{Ca}_3 (\text{PO}_4)_2 \cdot \text{Ca} (\text{OH})_2]$

Organizzazione Macroscopica

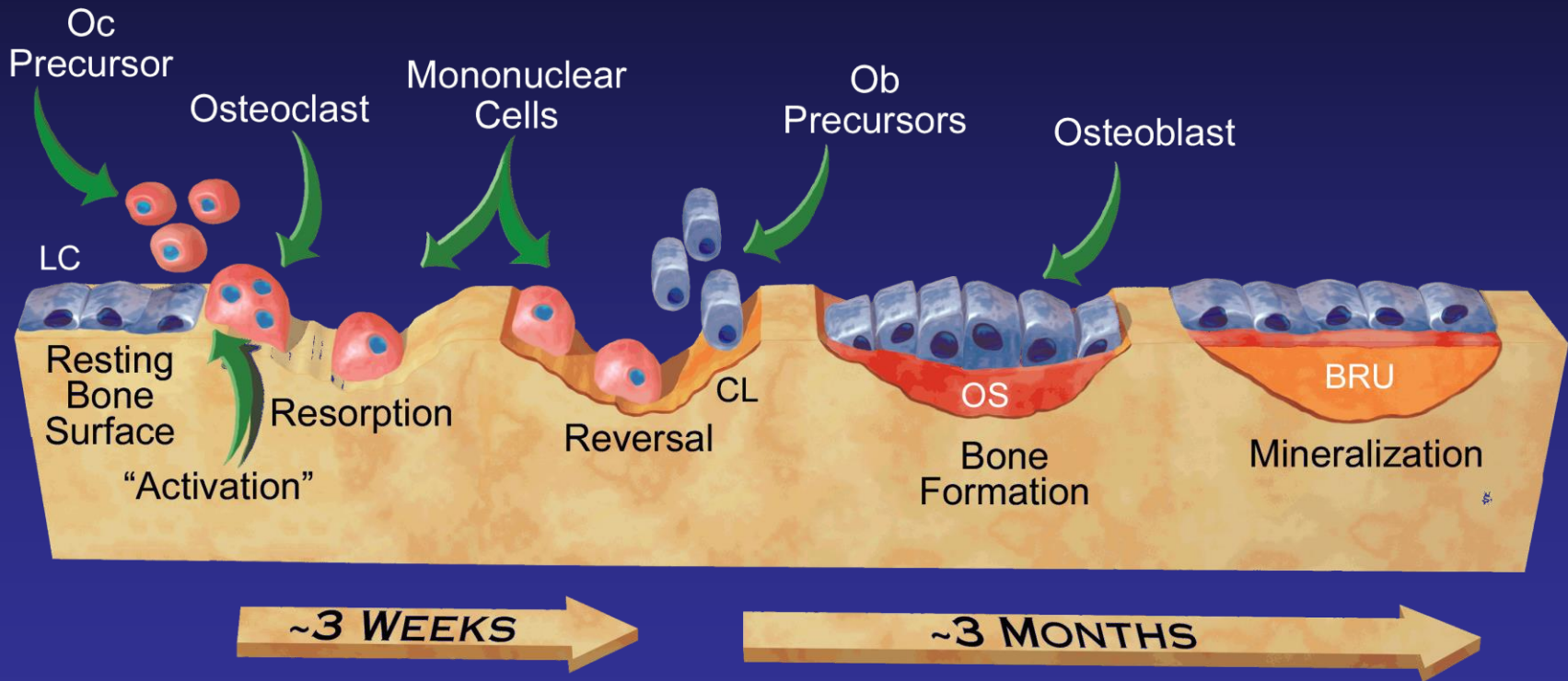
- 80% Osso compatto (o corticale)
 - Componente principale delle ossa lunghe e piatte
- 20% Osso spugnoso (o trabecolare)
 - Presente soprattutto a livello dello scheletro assiale (colonna vertebrale)



Rimodellamento del Tessuto Osseo

- Processo continuo di riassorbimento e ricostruzione dell'osso, al fine di mantenerne la resistenza nel tempo
- E' il risultato dell'attivazione di migliaia di unita' multicellulari di base (Base Multicellular Unit: BMU)

Turnover Osseo



LC = Lining Cells CL = Cement Line OS = Osteoid BRU = Bone Remodeling Unit

Malattie Metaboliche dell'Osso

Osteoporosi

Osteomalacia

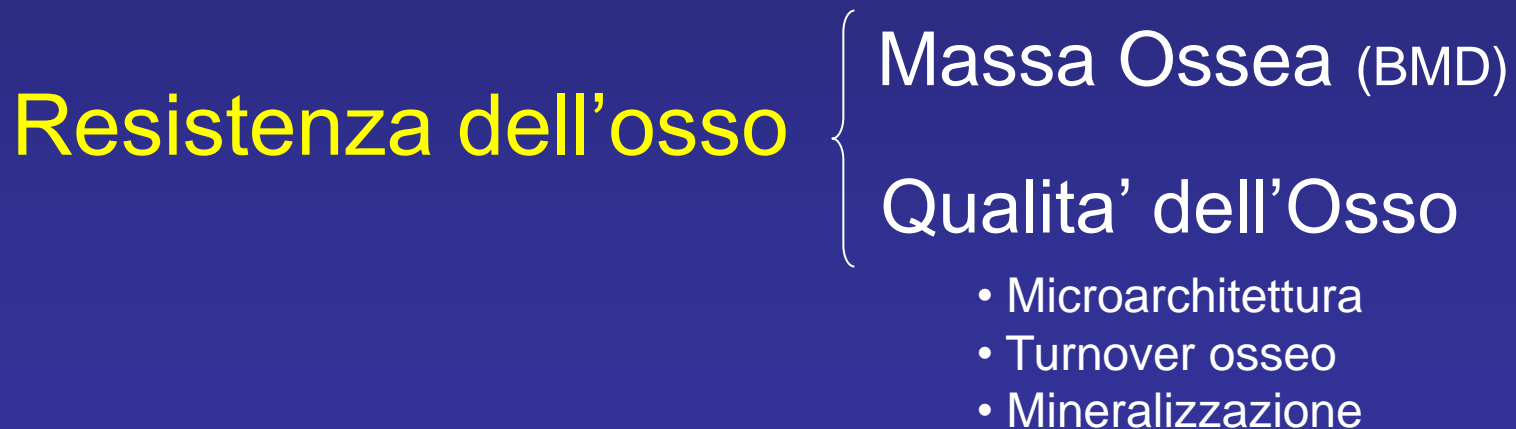
Morbo di Paget

Osteogenesi Imperfecta

Osteoporosi: Definizione (NIH Consensus Conference, 2000)

- Disordine scheletrico caratterizzato da una compromissione della resistenza dell'osso che predispone ad un aumentato rischio di fratture.

NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA*. 2001;285:785-795.



Epidemiologia

- La prevalenza nella popolazione generale mondiale è del 4%, nella popolazione occidentale del 10%
- Dopo i 50 anni prevalenza nel sesso femminile
- La prevalenza nella donna aumenta con l'età (dal 4-5% nel quarto decennio al 25% nel sesto decennio)

Epidemiologia: Impatto Devastante dell' Osteoporosi

- In Europa, il 40% delle donne di eta' media e il 15% degli uomini di eta' media andranno incontro ad una o piu' fratture osteoporotiche.
- Spesa ospedaliera pari a 4 milioni Euro/anno
- Si prevede un notevole aumento di tale spesa nei prossimi 50 anni per l'invecchiamento della popolazione

Osteoporosi: Classificazione

Primitive

- Osteoporosi di tipo I (Post-menopausale)
- Osteoporosi di tipo II (Senile)
- Osteoporosi idiopatica dell'adulto
- Osteoporosi giovanile
- Osteoporosi Post-gravidica

Osteoporosi: Classificazione

Secondarie

- Cause Genetiche
 - Sindrome di Marphan
 - Omocistinuria
 - Malattia di Ehlers-Danlos
 - Disturbi da accumulo del Glicogeno
 - Ipofosfatasia
 - Osteogenesi imperfecta
- Disordini Ematologici
 - Mieloma Multiplo
 - Disordini Linfoproliferativi
 - Mastocitosi sistemica
 - Talassemia
- Stati Ipogonadici
 - Sindrome di Turner
 - Amenorrea delle atlete
 - Anoressia nervosa / bulimia
 - Iperprolattinemia
 - Panipopituitarismo
 - Terapia con agonisti del GnRH
- Malattie endocrine e metaboliche
 - Malattie della Tiroide ed ormoni tiroidei
 - Iperparatiroidismo primitivo
 - Diabete Mellito
 - Emocromatosi
 - Acromegalia
 - M. Cushing
 - Osteodistrofia renale

Osteoporosi: Classificazione

Secondarie (cont')

- Farmaci

- Glucocorticoidi
- Ciclosporina
- Diuretici
- Anticoagulanti
- Chemioterapia (metotrexate)
- Farmaci anticonvulsivanti

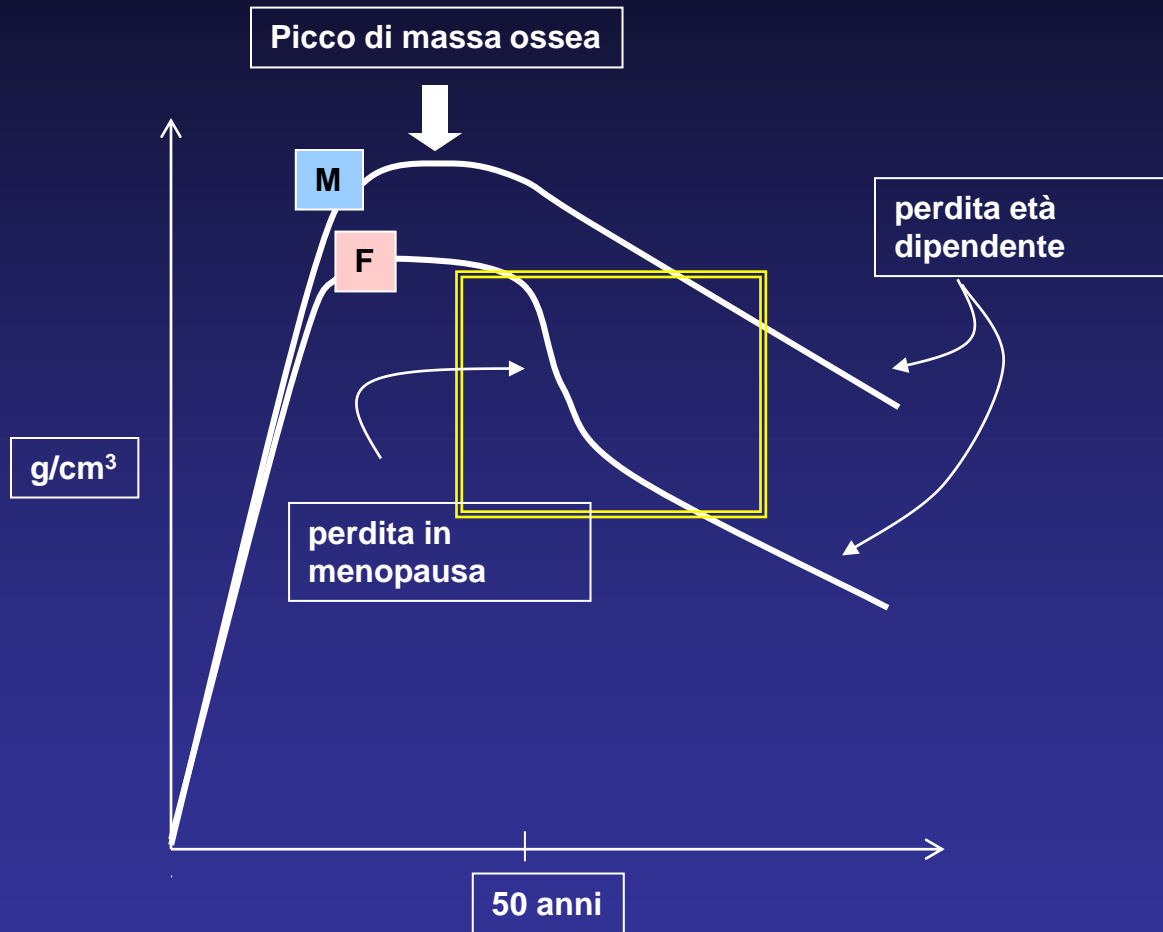
- Miscellanee

- Immobilizzazione
- Inattività fisica
- Mancanza di calcio/Vitamina D
- Gravidanza ed allattamento
- Malattie infiammatorie intestinali
- Morbo Celiaco
- Malattie epatiche
- Malattie reumatiche
- Fibrosi cistica
- Alcool
- Tabacco

DENSITA' OSSEA

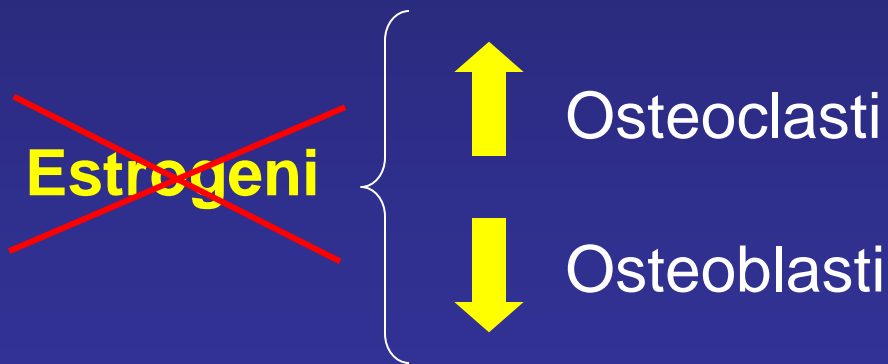
- Il picco di densità ossea è determinato da fattori genetici e ambientali come l'attività fisica, l'apporto di calcio, la presenza di altre patologie, il fumo di sigaretta
- La densità ossea è maggiore nei maschi dopo la pubertà, è determinata dallo stato nutritivo (calcio, proteine e calorie), lo stato di salute e l'esercizio fisico nell'adolescenza

Eta' e Massa Ossea



Effetti degli Estrogeni sull'Osso

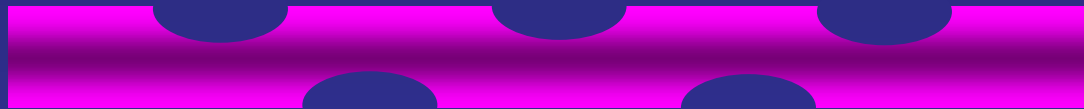
- Aumento dell'apoptosi degli osteoclasti
- Riduzione dell'attività degli osteoclasti
- Riduzione della formazione degli osteoclasti
- Riduzione apoptosi degli osteoblasti



Meccanismi dell'Osteoporosi Postmenopausale: Aumento della Frequenza di Rimodellamento

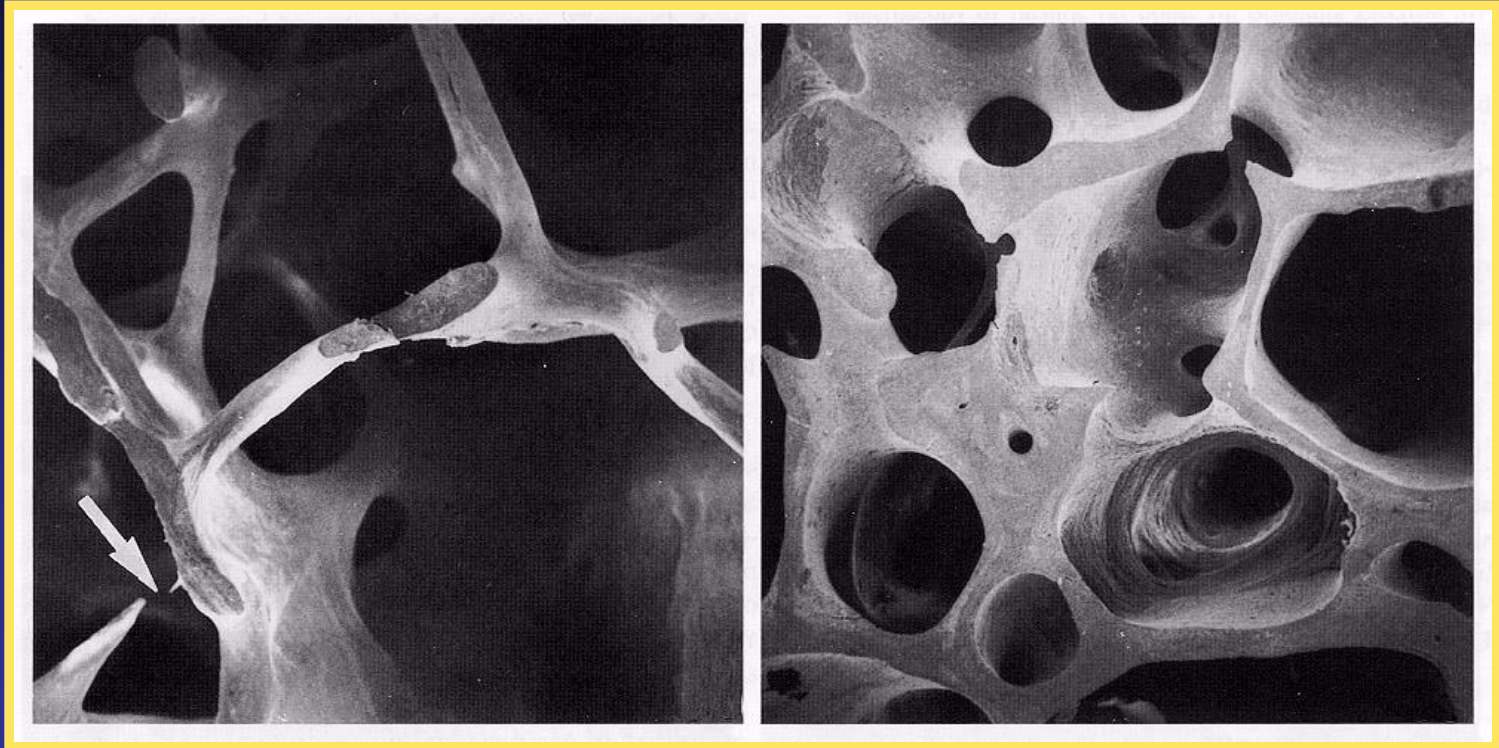


Normale



Aumentata frequenza di
rimodellamento

Osteoporosi Postmenopausale



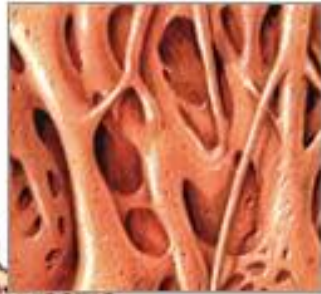
Osteoporosi

Normale

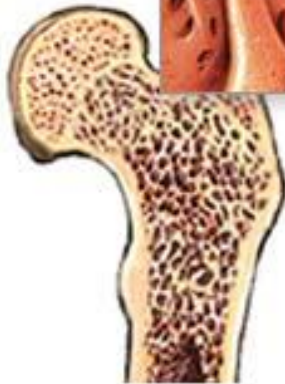
Dempster DW, et al. *J Bone Miner Res.* 1986;1:15-21.

Reprinted with permission from the American Society for Bone and Mineral Research.

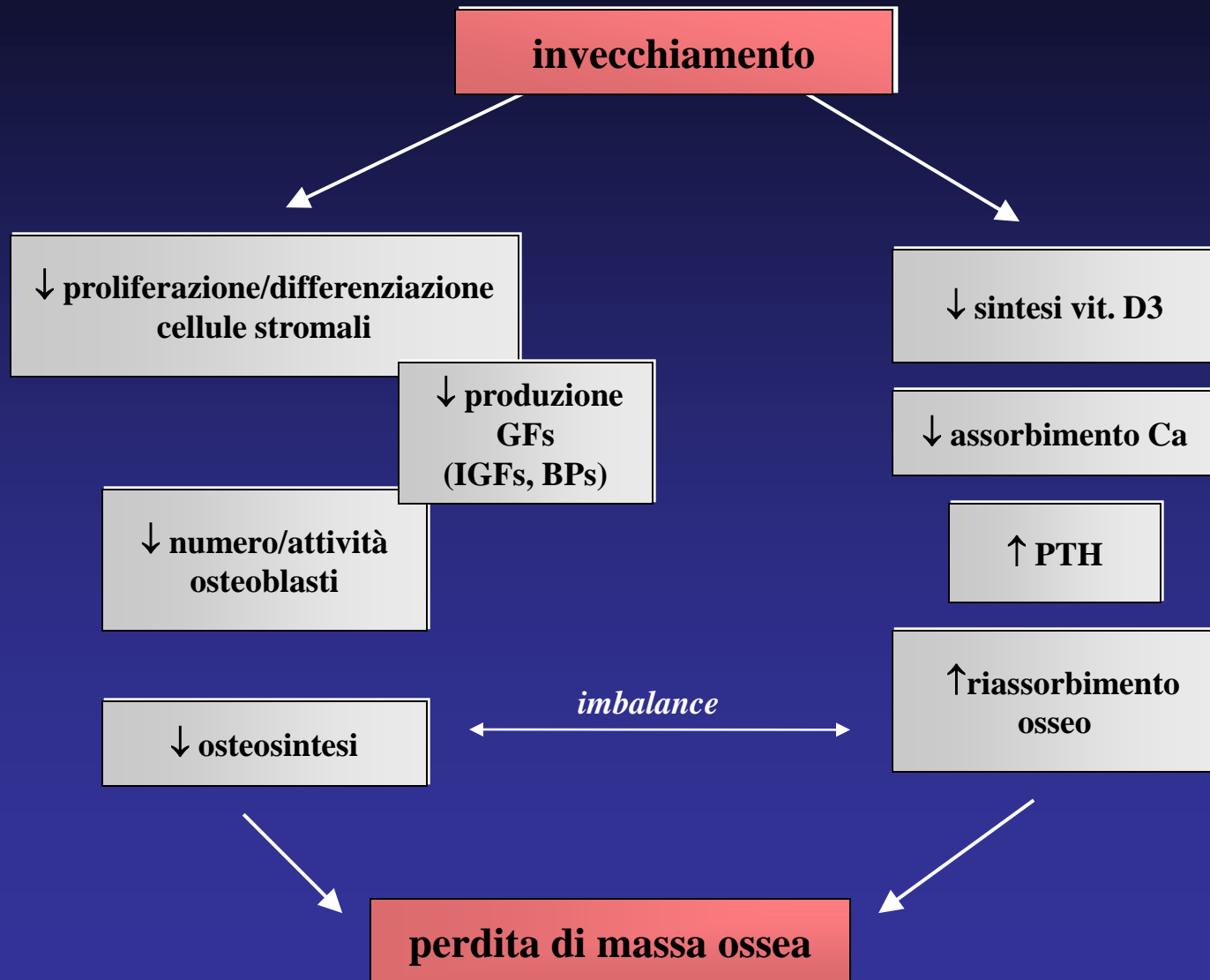
Normal



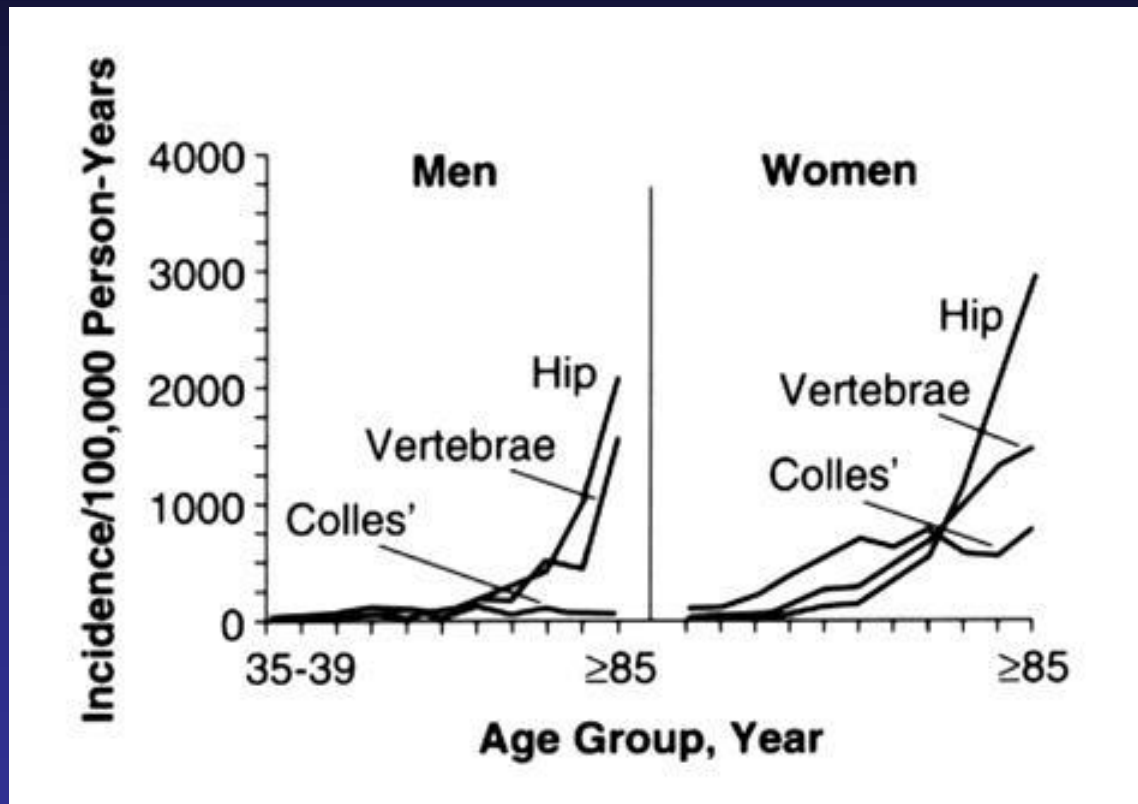
Osteoporosis



Patogenesi dell'Osteoporosi Senile

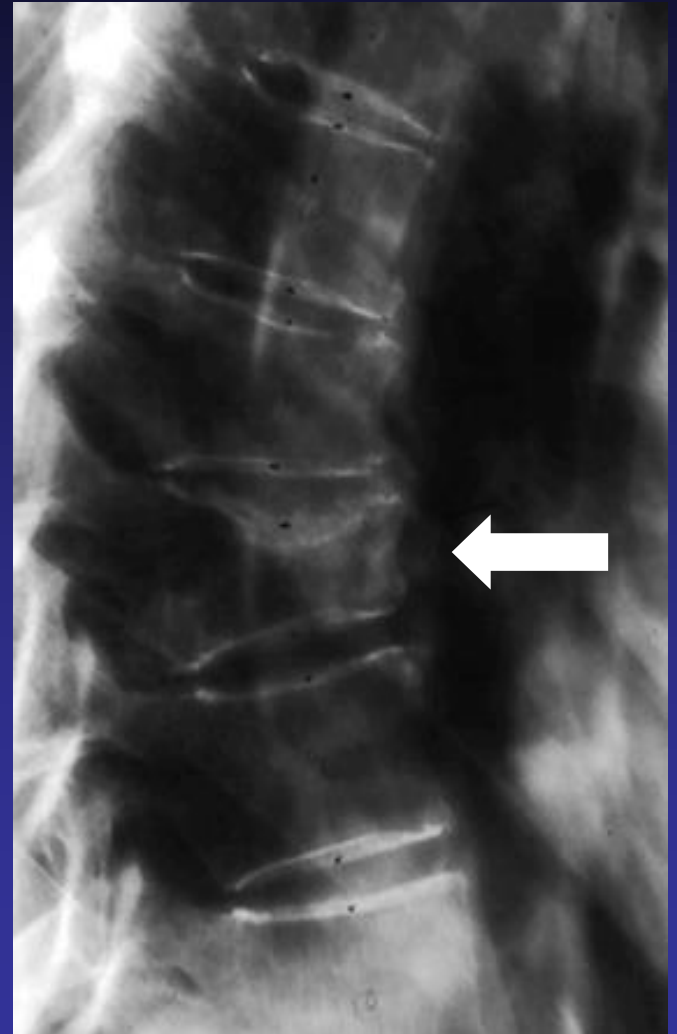


Osteoporosi: Incidenza delle Fratture



Fratture Vertebrale

- Perdita d'altezza
- Dolore di schiena acuto e cronico
- Modificazioni somatiche:
 - Chifosi
 - Perdita della linea dei fianchi
 - Addome protrudente
- Modificazioni funzionali:
 - Alterazioni funzioni digestive
 - Difficolta' respiratoria
- Riduzione delle normali attivita' quotidiane
- Aumentata mortalita'



Fratture di Femore

- Necessita' di correzione chirurgica
- Disabilita': 50% non recupera completamente
- Ricovero in strutture di lungo degenza: 25%
- Aumento della mortalita' entro il primo l'anno: fino al 24%
- Rischio di morte:
Simile a quello del cancro alla mammella



Misurazione della Massa Ossea

Tecnica

Siti misurati

Vantaggi

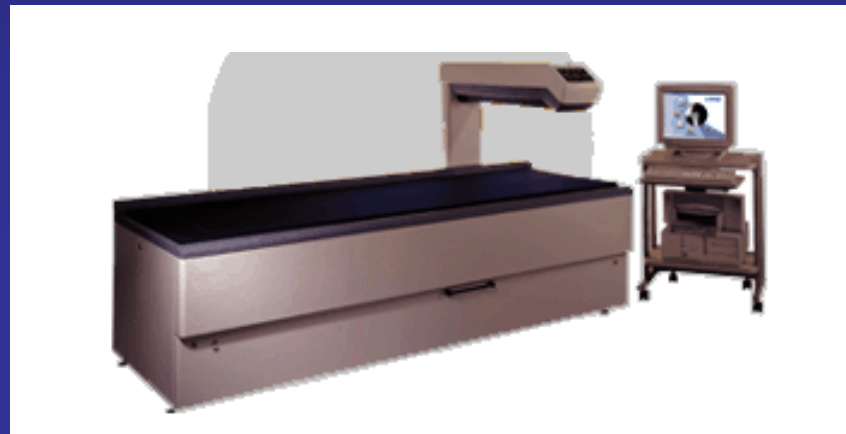
Svantaggi

Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA)

- Colonna Lombare
- Femore pross.
- Total body
- Avambraccio
- Calcagno
- Falangi

- Gold standard
- Elevata accuratezza, precisione, risoluzione
- Misura tutte le aree
- Periodo di scansione ridotto, bassa dose rad.

- Misurazione AP colonna influenzata da sclerosi degenerativa, altro
- Misura combinata del compartimento corticale e trabecolare
- Bi-dimensionale



Dexa Colonna Lombare

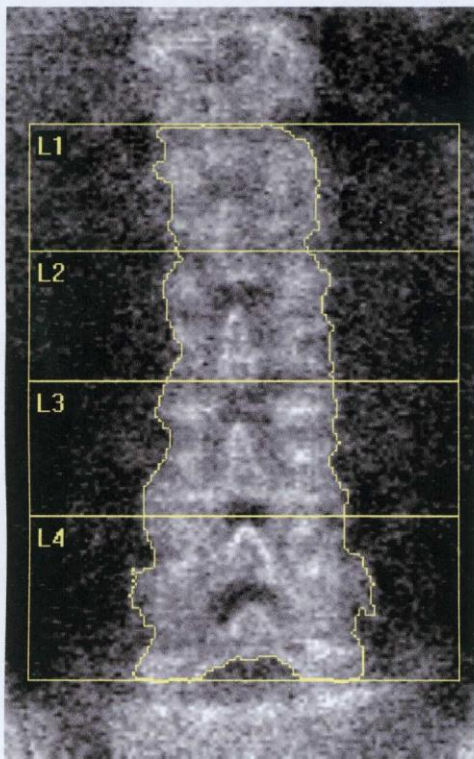


Image not for diagnostic use
k = 1.139, d0 = 43.5
116 x 150

DXA Results Summary:

Region	Area (cm ²)	BMC (g)	BMD (g/cm ²)	T - Score	Z - Score
L1	13.17	9.12	0.692	-2.9	-1.0
L2	14.83	11.09	0.748	-3.5	-1.3
L3	17.67	15.83	0.896	-2.7	-0.4
L4	24.95	23.23	0.931	-2.7	-0.3
Total	70.63	59.27	0.839	-2.8	-0.6

Total BMD CV 1.0%, ACF = 1.029, BCF = 0.999, TH = 9.033

WHO Classification: Osteoporosis

Fracture Risk: High

Dexa Collo Femorale

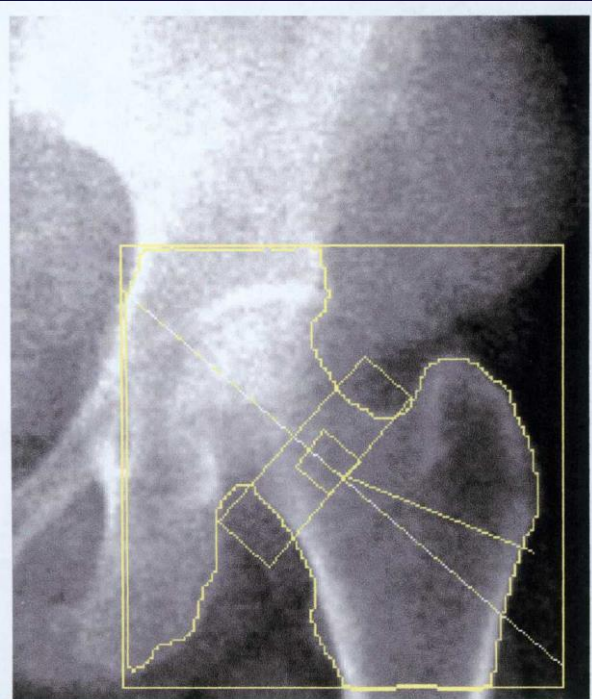


Image not for diagnostic use
k = 1.144, d0 = 46.9
97 x 98

DXA Results Summary:

Region	Area (cm ²)	BMC (g)	BMD (g/cm ²)	T - Score	Z - Score
Neck	4.50	2.69	0.597	-2.5	-1.1
Trochanter	11.04	4.96	0.449	-2.5	-1.5
Inter	16.15	12.17	0.754	-2.5	-1.4
Total	31.69	19.82	0.625	-2.6	-1.5
Ward's	1.17	0.54	0.463	-2.5	-0.4

Total BMD CV 1.0%, ACF = 1.029, BCF = 0.999, TH = 7.403

WHO Classification: Osteoporosis

Fracture Risk: High

NOF / WHO Criteri per la Diagnosi della Massa Ossea (BMD)

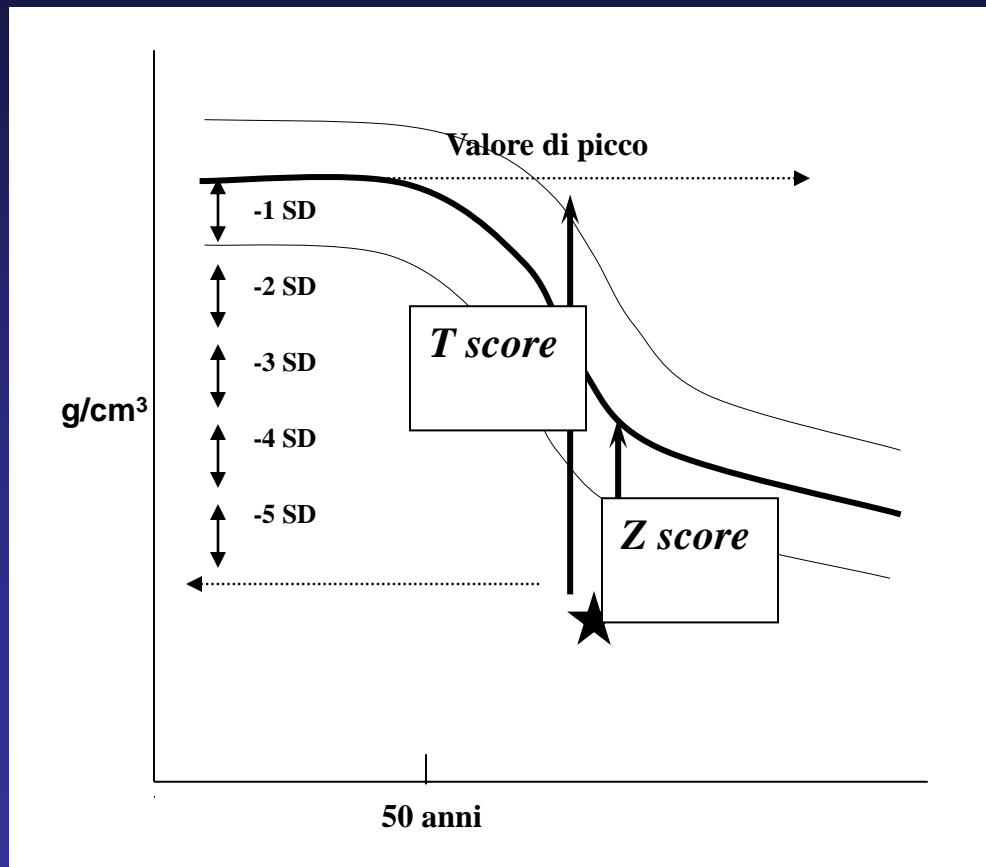
	T-Score
Normale	> -1.0
Osteopenia (bassa massa ossea)	-1.0 to -2.49
Osteoporosi	≤ -2.5
Osteoporosi severa	≤ -2.5 with fracture

T-score: La deviazione standard della massa ossea del paziente (BMD), rispetto al valore del picco di massa ossea di un giovane adulto dello stesso sesso.

NOF = National Osteoporosis Foundation, WHO = World Health Organization.

National Osteoporosis Foundation. Physicians Guide to Prevention & Treatment of Osteoporosis; 1998.

NOF / WHO Criteri per la Diagnosi della Massa Ossea (BMD) cont'



Diagnosi: Valutazione Clinica

- Storia Medica
 - Valutazione dei fattori di rischio
 - Segni e sintomi
- Esame obiettivo
 - Misurazione dell'altezza
- Valutazione della massa ossea (BMD)
- Test di laboratorio (osteoporosi secondaria)

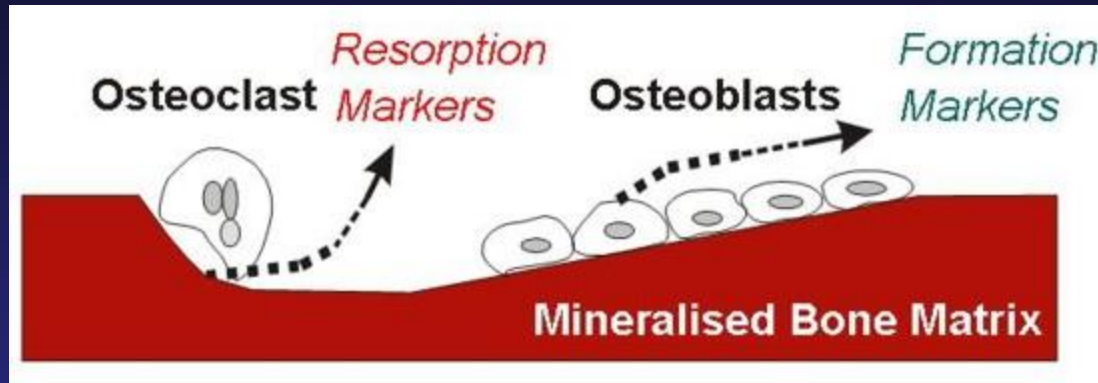
Fattori di Rischio per lo Sviluppo di Osteoporosi

- ✓ Età
- ✓ Sesso femminile
- ✓ Familiarità
- ✓ Menarca Tardivo, Menopausa Precoce
 - ✓ Amenorrea
 - ✓ Nulliparità
- ✓ Anoressia Nervosa

Fattori di Rischio per lo Sviluppo di Osteoporosi (2)

- ✓ Vita Sedentaria
- ✓ Immobilizzazione
- ✓ Farmaci (cortisonici, ormoni tiroidei, diuretici tiazidici)
 - ✓ Sindromi di Malassorbimento
- ✓ ↓ apporto dietetico di Vit. D e calcio, fosforo e proteine
 - ✓ Fumo di sigarette, abuso di alcool

Markers di Turnover Osseo



- ✓ Identificano gli individui ad alto turnover
- ✓ Determinano il rischi di frattura
- ✓ Valutano gli effetti della terapia
- ✓ Aumentano la compliance terapeutica

Markers di Turnover Osseo (cont'd)

Marker	Formazione Ossea	Riassorbimento Osseo
<p>Urine</p> <ul style="list-style-type: none"> • Crosslinks urinari del collagene <ul style="list-style-type: none"> – Piridinolina – Deossipiridinolina – Crosslinks N-telopeptide – Crosslinks C-telopeptide 		<p style="text-align: center;">X X X X</p>
<p>Sangue</p> <ul style="list-style-type: none"> • Isoenzima osseo della Fosfatasi Alcalina • Osteocalcina • Crosslinks sierici del collagene 	<p style="text-align: center;">X X</p>	<p style="text-align: center;">X</p>

Effetti del Trattamento dell'Osteoporosi sulla Qualità dell'Osso

1. Trattamenti che inibiscono il riassorbimento

2. Trattamenti che stimolano la formazione

Attuali Opzioni Terapeutiche per l'Osteoporosi

Treatment	Dosage Form
<p>Calcium and vitamin D</p> <p>Hormone replacement therapy (HRT)</p> <p>Selective estrogen receptor modulators (SERMs)</p> <p>Calcitonin</p> <p>Bisphosphonate: alendronate</p> <p>Bisphosphonate: risedronate</p> <p>Strontium ranelate</p> <p>Teriparatide</p>	<p>Oral (daily)</p> <p>Oral, transdermal</p> <p>Oral (daily)</p> <p>Nasal spray (daily)</p> <p>Oral (daily or weekly)</p> <p>Oral (daily or weekly)</p> <p>Oral (daily)</p> <p>subcutaneous (daily)</p>

 Antiresorptive drugs

 Bone formation drug

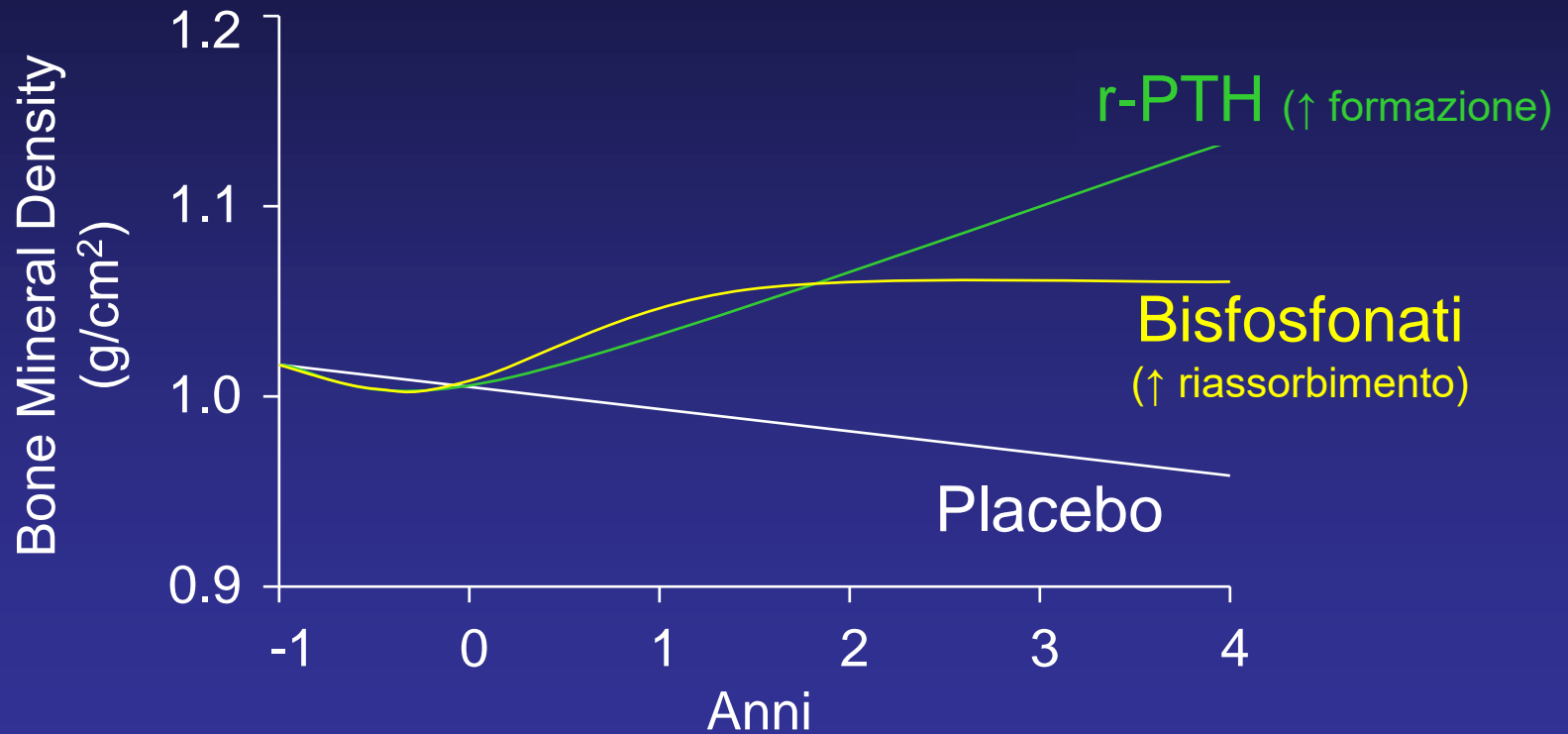
Adeguato apporto di Calcio (mg) e Vitamina D (UI (mg))

Età (Anni)	Calcio (mg)	Vitamina D (UI (mg))
4-8	800	200 (5)
9-18	1300	200 (5)
19-50	1000	200 (5)
51-65	1200	400 (10)
> 65	1200	600-800 (15-20)

Cosa si aspettano il medico ed il paziente da un trattamento antiosteoporotico?

- ◆ Efficacia nel ridurre le fratture
- ◆ Rapidità di azione
- ◆ Effetto concordante nei vari distretti scheletrici
- ◆ Azione mantenuta nel tempo
- ◆ Sicurezza e tollerabilità

Efficacia della Terapia Farmacologica sulla Massa Ossea (BMD)



Osteonecrosi della mandibola

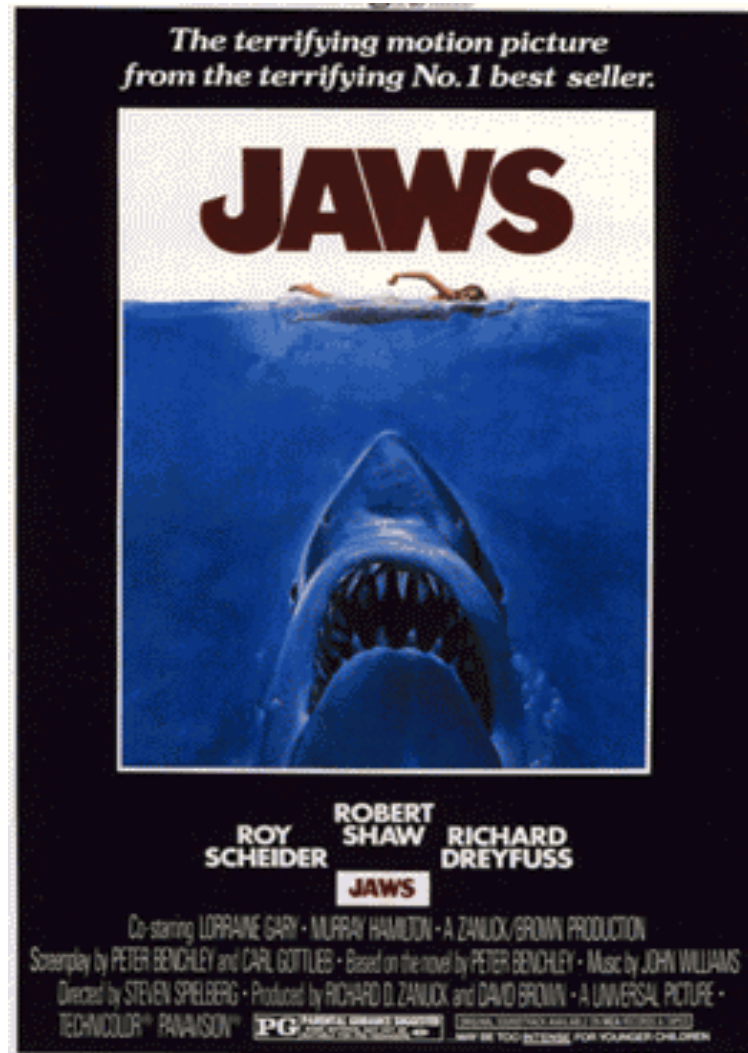
- Complicanza rara
- post-estrazione: mancata riparazione dell'alveolo dentale
- lesione esposta di osso mandibolare



Non c'è consenso sui criteri diagnostici

Fattori di rischio

- Interventi dentali
- Scarsa igiene orale
- Protesi inadeguate
- Terapia prolungata
- Radioterapia
- Associazioni con DEX o farmaci anti-angiogenesi?



Ipotesi patogenetiche

- **Mucosa e periostio sono molto sottili e separano le ossa da un ambiente**
 - **Suscettibile ai traumi ripetuti**
 - **Spesso infetto**
- **L'osso mandibolare è ipodinamico**
- **L'osso mandibolare ha una vascolarizzazione terminale**

ONJ: trattamenti proposti

Trattamento	Efficacia
Antibioticoterapia	Essenziale per ridurre la sovrainfezione
Terapia iperbarica	Limitata
Ozonoterapia	Promettente per lesioni limitate
YAG laser	Promettente
Chirurgia	Sconsigliate ampie resezioni

Efficacia della profilassi

Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid

M. A. Dimopoulos^{1*}, E. Kastiris¹, C. Bamia², I. Melakopoulos³, D. Gika¹, M. Roussou¹, M. Migkou¹, E. Eleftherakis-Papaiakovou¹, D. Christoulas¹, E. Terpos⁴ & A. Bamias¹

Groups	Events	Total person-months	Rate (per 100 person-months)
A: 25/8/1998–31/12/2002	10	1490.492	0.67092 \approx 0.671
B: 1/1/2003–1/12/2006	6	1699.15	0.22980 \approx 0.230
IRR	<i>P</i> -value	95% confidence interval	
2.920	0.0296	1.061–8.033	

Prevenzione

- Attività fisica aerobica praticata per 30 minuti, in particolare fra la pubertà e i 30 aa (aumentare il picco di massa ossea)
- Assunzione adeguata di calcio nell'adolescenza
- Nelle donne in menopausa assunzione di almeno 1500 mg/die di calcio